AEROIONIZAREA FORȚATĂ A AERULUI DIN ÎNCĂPERE CA ALTERNATIVĂ ADJUVANTĂ ÎN TERAPIA ASTMULUI ŞI A BRONŞITEI CRONICE

Prof.dr. V TUDORACHE*, Şt. MIHĂICUȚĂ*, Rodica POTRE*, Anca KIGYOSI**
*Clinica de Pneumoftiziologie; **Catedra de Informatică medicală – U.M.F. TIMIŞOARA

REZUMAT

Obiectiv: Evaluarea impactului aeroionizării *(NaCl)* forțate a aerului din încăpere, ca terapie adjuvantă în bronşita cronică şi astm, folosindu-se un aparat de producție autohtonă.

Protocol: Studiu placebo controlat cu durata de 12 luni. Localizare: bolnavi din evidența ambulatoriului clinicii de pneumologie şi de la un cabinet de medicină de familie.

Participanți: 30 de bolnavi *(9 F şi 21 M)* suferind de bronşită cronică simplă *(11)* şi astm bronşic *(19)* asociat cu rinită alergică. Bolnavii au fost repartizați în 2 loturi, lotul I *(studiu)*, care a inclus 17 pacienți şi lotul II *(placebo)*, care a cuprins ceilalți 13 pacienți cu distribuție pe vârstă, profil patologic şi tratament standard comparabile.

Variabile măsurate: Parametrii spirometrici bazali *(VEMS, CVF)*, numărul de recurențe, necesitatea medicației simptomatice, indici de calitate a vieții.

Rezultate: La lotul de control s-a observat o minimă ameliorare a VEMS *(creşteri cu 11%)*, ameliorarea scorurilor clinice *(diminuarea tusei, cantității de spută, congestiei nazale, pruritului ocular etc)*. Efectul acestor modificări s-a reflectat în îmbunătățirea calității vieții, reducerea internărilor şi diminuarea apelului la medicație simptomatică.

Concluzii: Ca tratament adjuvant, aeroionizarea forțată a aerului, deşi nu îmbunătățeşte semnificativ funcția pulmonară, ameliorează totuşi calitatea vieții bolnavilor şi diminuă rata internărilor anuale. De remarcat facilitatea metodei: fără riscuri, ieftină şi adaptată la spațiul de locuit.

INTRODUCERE

Creşterea morbidității persoanelor care suferă de o boală inflamatorie a plămânului, precum astmul sau bronşita, este asociată cu creşterea poluării particulate. Una din ipoteze, presupune că particulele aeropurtate inhalate pot amplifica inflamația tractului respirator prezentă în aceste boli, înrăutățind simptomatologia. Dar penetrabilitatea unui agent inhalat depinde de tipul de specificație *(aerosol, pulbere uscată)*, caracteristicile agentului *(concentrație/tonicitate, diametru aerodinamic)*, condițiile de aerosolizare *(nebulizator ultrasonic, sau cu IPP etc.)*, precum şi de gradul obstrucției bronşice prezente în momentul inhalării aerosolului *(BARRY P, FOUROUX B - 2000)*. Plecându-se de la aceste considerente, în valorificarea căii aeriene au făcut carieră diverse dispozitive *(MDI, diskhalere, turbohalere)* şi substanțe *(bronhodilatatoare şi antiinflamatorii, culminând cu corticoizii)* *(BOE J, DENNIS J – 2000)*. Dar prețul ridicat al acestor medicamente şi manevrabilitatea dispozitivelor de inhalare, a repus în discuție şi alternative adjuvante prin care agenți fiziologici *(soluții normotonice de NaCl)*, sau farmacologici *(sulfat de magneziu, manitol, furosemid)* ieftini şi administrați prin metode simple *(speleoterapia, inhalarea din nebulizatoare, cu sau fără mască, simple vaporizatoare, etc)*, vizează aceleaşi obiective: diminuarea inflamației, a hiperreactivității bronşice, revigorarea clearanceului muco-ciliar etc. *(KUGELMAN A, DURAND M*

– *1997)*. Pornind de la beneficiile incontestabile ale speleoterapiei *(utilizarea minelor de sare în tratamentul sindroamele obstructive bronşice)*, s-a căutat crearea unor microclimate care să *„simuleze”* condiţiile din mină. Studiul nostru se înscrie în această ultimă categorie, unde sarea din mină este plasată într-un aparat care o vehiculează în mediul ambiental.

MATERIAL ŞI METODĂ

Obiectivul studiului a fost evaluarea impactului aeroionizării forţate a aerului din încăpere, folosindu-se un aparat de producţie autohtonă: Salin.

Principiul de funcţionare al aparatului constă în trecerea forţată a aerului printre plăci cu depunere microcristalină de sare, ceea ce conduce la modificări în compoziţia şi calitatea aerului datorită fenomenului de sublimare a sării.

Participanţi: 30 de bolnavi *(9 F şi 21 M)* suferind de bronşită cronică simplă *(11)* şi astm bronşic *(19)* asociat cu rinită alergică. Bolnavii au fost repartizaţi în 2 loturi, lotul I *(studiu)*, care a inclus 17 pacienţi şi lotul II *(de control, placebo)*, care a cuprins 13 pacienţi cu distribuţie pe vârstă şi profil patologic comparabil *(tabelul I)*. La lotul I, aeroionizarea a fost asociată tratamentului standard şi s-a realizat în camera de zi sau dormitor, iar la lotul II, aparatul a funcţionat fără introducerea plăcilor de sare, bolnavii rămânând numai cu tratament convenţional *(studiu placebo controlat*).

Au fost incluşi numai bolnavi aflaţi în stadiul II şi III de astm. Am procedat la o astfel de selectare cu scopul de a limita cât mai mult erorile care pot fi induse de caracterul intens fluctuant al formelor intermitente sau uşoare *(stadiu I)*, cât şi de subaprecierile datorate fenomenului de toleranţă clinică mai frecvent în stadiile IV-V. Din aceleaşi motive s-au selectat numai bolnavii aflaţi în stadiul II de bronşită *(conform clasificării Internaţionale de la Stocholm-1999)*, adică bronşita cronică simplă, cu funcţie pulmonară moderat alterată *(VEMS > 50%*), fără comorbiditate, malnutriţie, sau uz cronic de steroizi, fără colonizare bronşică cu germeni intens patogeni *(enterobacteriacee, Ps aeruginosa)* şi frecvente exacerbări *(tabelul I)*.

Tabelul I - Structura loturilor de studiu

Loturile de bolnavi	***Lotul I** (studiu)**: 17***		***Lotul II** (placebo)**: 13***	
Număr pacienţi	AB: 10	Bronşită: 7	AB: 9	Bronşită: 4
Vârstă *(ani)*	34 ± 7,7	46 ± 9,2	36 ± 11,8	43 ± 8,3
Sex M F	7 4	6 1	6 3	3 1
Durata bolii	5-25	6 -14	3-22	8 -11
Stadiu /severitatea	7 st II, 3 st. III *(clasificarea GINA)*	Bronşită cronică simplă*	7 st. II, 2 st. III *(clasificarea GINA)*	Bronşită cronică simplă *

** Stadiul II din clasificarea Internaţională a Bronşitelor (STOCKHOLM, 1999)*

Localizare: bolnavii au provenit din evidenţa ambulatoriului clinicii de pneumologie şi de la un cabinet de medicină de familie.

Protocol de studiu: diagnosticul şi monitorizarea au fost efectuate de către un medic pneumolog. Urmărirea de rutină s-a efectuat la fiecare 2 luni *(cu excepţia spirometriei care s-a efectuat la start, la 6 şi la 12 luni*), cât şi ori de câte ori acest lucru era solicitat de pacienţi sau de medicul generalist. Durata totală studiului a fost de 12 luni.

Aparatul a fost amplasat lângă patul bolnavului, la o distanţă nu mai mare de 1 m, cu fereastra de exhalare orientată spre capul bolnavului. Durata de funcţionare a fost de minimum 8-10

ore/zi, la treapta ultimă *(12)* sau penultimă *(9)* de intensitate, cel puţin pe durata nopţii; camera a fost menţinută cât mai închisă *(uşi, ferestre)*; toate acestea având scopul de a creşte cât mai mult concentraţia aerosolilor de Na. La fiecare 3-4 luni, s-a schimbat setul de plăcuțe din interiorul aparatului *(inclusiv placebo)*.

Durata de observaţie lungă de 12 luni ne-a permis să apreciem cât mai corect recidivele, deoarece ambele boli, dar mai ales astmul este cunoscut ca având o evoluţie fluctuantă importantă, modulată de variaţi factori: expunerea la antigene, sezonul, poluarea atmosferică, statusul vaccinal etc.

Variabile măsurate: parametrii spirometrici bazali *(VEMS, CVF)*, PEF, numărul de recurenţe, necesitatea medicaţiei simptomatice, indici de calitate a vieţii.

S-a aplicat un chestionar de evaluare a scorului clinic, - obstrucţia bronşică, semnele de rinită, - modificat după Elisabeth JUNIPER *(JUNIPER E, O'BYRNE P et al., 1999 şi 2000). (tabelul II)*.

Tabelul II.

(a) **Frecvenţa trezirilor nocturne** *(T)*	*(b)* **Intensitatea simptomelor matinale** *(M)*
 0 – niciodată 1 – maxim 1- 2 ori pe lună 2 – maxim odată pe săptămână 3 – de câteva ori pe săptămână 4 – continue	0 – absente 1 – foarte uşoare 2 – uşoare 3 – moderate 4 – destul de severe 5 – severe 6 – foarte severe
(c) **Limitarea efortului fizic** *(E)*	*(d)* **Intensitatea şi durata dispneei** *(D)*
0 – absentă 1 - foarte uşoară 2 – uşoară 3 – moderată 4 - foarte limitată 5 - extrem de limitată 6 – limitată total	0 – absentă 1 - foarte mică 2 – mică 3 – moderată 4 - destul de mare 5 – mare 6 – foarte mare
(e) **Durata wheezing-ului** *(W)*	*(f)* **Necesarul de β_2- agonişti** ***(nr. pufuri/zi)*** *(B2)*
0 – absentă 1 - aproape absentă 2 - perioadă scurtă de timp 3 - perioadă moderată de timp 4 - o mulţime de timp 5 – majoritatea timpului 6 - tot timpul	0 – absent 1 - pufuri/zi = 1-2 2 - pufuri/zi = 3-4 3 - pufuri/zi)= 5-8 4 - pufuri/zi = 9-12 5 - pufuri/zi = 13-16 6 - pufuri/zi > 16
(g) **Producţia de spută** *(S)*	*(h)* **Rinită alergică sau cu componentă alergică** *(R)*
0 absentă 1. prezentă intermitent 2. prezentă permanent: < 30 ml/zi 3. prezentă permanent: 30 – 50 ml/zi 4. prezentă permanent: > 50 ml/zi 5. caracter franc purulent	0 absente 1 Nas înfundat intermitent 2 Nas înfundat permanent 3 Rinoree apoasă ± strănut ± lăcrimare, interminent 4 Rinoree apoasă ± strănut ± lăcrimare, quasipermanent 5 Dispariţia mirosului + cel puţin 2 elemente de la 1 la 4
(i) **Scorul Pef-ului**	*(j)* **Scorul VEMS**
0 > 95% din cel prezis 1 - 95-90% 2 - 89-90% 3 - 79-70% 4 - 69-60% 5 - 59-50% 6 < 50% din cel prezis.	0 > 95 % din cel prezis 1 - 95-90% 2 - 89-90% 3 - 79 –70% 4 - 69-60% 5 - 59-50% 6 - < 50% din cel prezis

Pentru stabilirea scorurilor şi clasarea în diferite stadii, în prima lună a studiului s-au urmărit exclusiv parametrii clinici, iar în ultima săptămână a primei luni s-a întrerupt tratamentul specific

antiastmatic/bronşitic, monitorizarea clinică fiind dublată şi de cea funcțională, prin asocierea PEF-metriei *(valoarea PEF a fost raportată procentual la valoarea ideală)*.

Aceste variabile au fost analizate la start, iar monitorizarea clinico-funcțională la fiecare 2 luni, a vizat evaluarea scorurilor clinice, necesitatea de β_2-agonişti, funcția pulmonară *(PEF ± VEMS)*, recidivele anuale.

Bolnavii au primit tratamentul de fond standard, corespunzător treptei de severitate *(în astm)*, cât şi cel convențional al bronşitei cronice, inclusiv vaccinările *(antigripală şi antipneumococică)*.

REZULTATE

Procedura este bine tolerată, doar 3 bolnavi au amintit de zgomotul de fond pe care-l emite aparatul; deşi a existat un disconfort discret, nu a determinat pe nimeni să renunțe la tratament. Aparatul este facil de manipulat şi extrem de ieftin: plăcuțele au fost înlocuite de 2 ori pe an, iar consumul de curent zilnic este nesemnificativ (aprox. 10 W/h).

Dintre simptomele înregistrate atât la astmatici cât şi la bronşitici, tusea a fost cea mai frecventă: 74%, respectiv 84%. Tusea predominant matinală a avut un caracter iritativ la astmatici sau adesea productiv, în cazul bronşiticilor. Trezirile nocturne, atunci când le-am întâlnit au fost apanajul astmaticilor *(48%)*. Dispneea a fost prezentă la 61% iar wheezing-ul şi limitarea efortului la 48% dintre pacienți. Calcularea scorului clinic mediu are un aport mai bun decât frecvența simptomelor, corespunzând mult mai bine treptei de severitate aferente clasificării GINA.

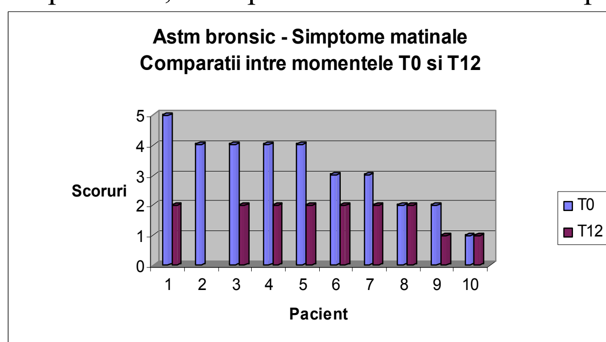


Figura 1

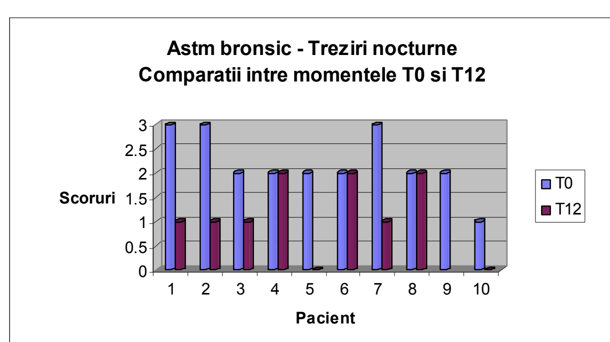


Figura 2

Urmărind dinamica simptomatologiei observăm la lotul de astmatici o ameliorare semnificativă pentru scorurile privind simptomele matinale ***(Figura 1)***, trezirile nocturne ***(Figura 2)*** şi pentru simptomatologia aferentă rinitei alergice ***(Figura 3)***, iar pentru lotul pacienților cu bronşită, semnificația a fost doar în ceea ce priveşte dispneea ***(Figura 4)***. Pentru celelalte scoruri, modificărlile nu sunt semnificative. Deoarece evaluarea scorurilor la momentul T_{12} este numai un instantaneu ni s-a părut mai potrivit să comparăm scorurile la start cu medianele scorurilor intermediare, încât T12 din figurile respective, reprezintă mediana valorilor $T_4 - T_{12}$.

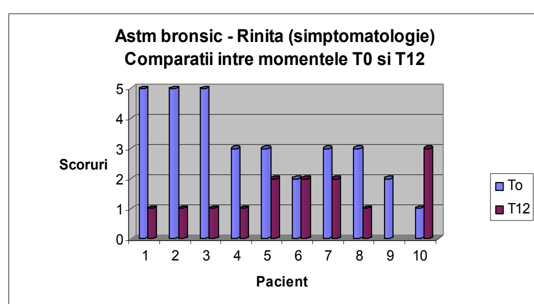


Figura 3

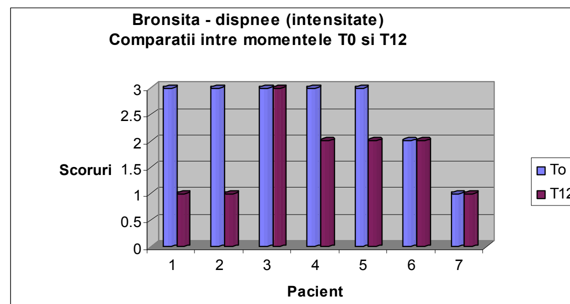


Figura 4

Astfel în cadrul fiecărui lot *(atât cu astm cât şi cu bronşite)* am aplicat testul neparametric WILCOXON *(semnul rangurilor)* şi am obținut rezultatele ***(Tab. 3 şi 4)***:



Astm	p-level	Semnific.
T*	0.0499	S
M*	0.0076	FS
E*	0.0277	S
W*	0.0431	S
D*	0.9	NS
B2*	0.2249	NS
R*	0.0499	S
global	< 0.001	ES

**T, M, E,... reprezintă abrevațiile simptomelor din Tab. I*

Tabelul 3

Bronşită	*p-level*	*Semnific.*
M*	0.138	NS
E*	0.0678	NS
D*	0.0179	S
W*	0.9	NS
B2*	0.3613	NS
S*	0.1088	NS
global	< 0.001	ES

T, M, E,... reprezintă abrevațiile simptomelor din Tab. I

Tabelul 4

La comparația scorurilor dintre loturile de studiu cu cele de control, am aplicat testul neparametric MANN-WHITNEY suma rangurilor, obținând următoarele rezultate *(tab 5 şi 6)*:

Astm	*p-level*	*Semnific.*
T*	0.0067	FS
M*	0.3285	NS
E*	0.5098	NS
W*	0.6347	NS
D*	0.6569	NS
B2*	0.4082	NS
R*	0.2376	NS
global	0.0022	FS

T, M, E,... reprezintă abrevațiile simptomelor din tab. I

Tabelul 5

Bronşită	*p-level*	*Semnific.*
M*	0.2505	NS
E*	0.2733	NS
D*	0.1342	NS
W*	0.308	NS
B2*	0.1837	NS
S*	0.308	NS
global	0.0026	FS

T, M, E,... reprezintă abrevațiile simptomelor din tab. I

Tabelul 6

Faptul că aprecierea globală a tuturor simptomelor între cele 2 loturi *(de studiu şi de control)* are o semnificație mult diferită de semnificațiile obținute pe fiecare simptom în parte, se datorează numărului insuficient de cazuri.

Monitorizarea funcției pulmonare atât la astmatici cât şi la bronşitici nu a indicat o ameliorare semnificativă: la astmatici VEMS: 74,54 ± 4,35% la T0 şi 77,12 ± 6,13% la T12m, la bronşitici 76, 18 ± 12,14% la T0 şi 74,45 ± 4,67% la T12m.

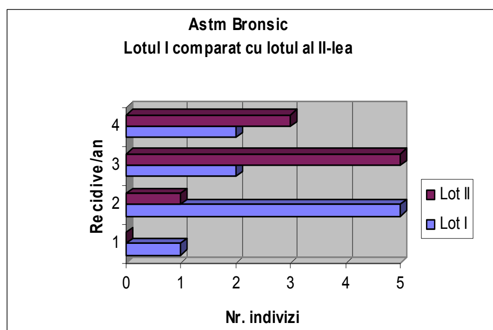


Figura 5

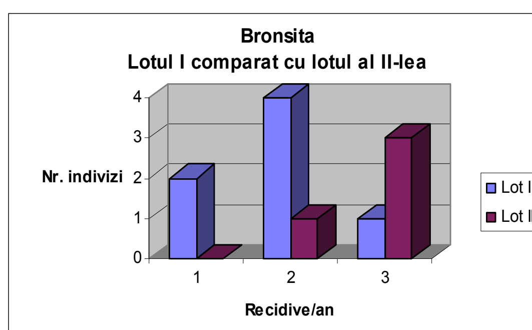


Figura 6

Luând ca număr acceptabil de recidive/an cifra 2, atât pentru lotul cu astm cât şi pentru lotul cu bronşită, grafic evidențiat în **Figurile 5 şi 6**, am comparat cu testul Z de semnificație, proporțiile 4 din 10 indivizi *(astm, lotul I, de studiu)* cu 8 din 9 indivizi *(astm, lotul II, de control)* şi am obținut valoarea p = 0.0414 *(diferențe semnificative)*; analog, proporțiile 1 din 7 indivizi *(bronşită, lotul I, de studiu)* cu 3 din 4 indivizi *(bronşită, lotul II, de control)* şi am obținut valoarea p = 0.0749 *(diferențe semnificative la limită, având în vedere numărul mic de subiecți investigați)*.

La un chestionar simplu privind evaluarea a calităţii vieţii, majoritatea bolnavilor *(67%)* au afirmat o îmbunătăţire, 30% nu au sesizat vreo ameliorare, iar 1 *(3%)* înrăutăţire.

DISCUŢII

Transportul de sare şi apă prin spaţiile alveolare şi epiteliul căilor aeriene distale este în curs de descifrare, alterările acestuia fiind implicate în generarea unor boli grave: fibroza chistică, pseudoaldosteronism. Studiile moleculare, celulare, şi pe animale au demonstrat că reabsorbţia fluidului din spaţiile aeriene distale ale plămânului este un fenomen dirijat de un transport activ al sodiului. Mai multe studii in vivo, in situ, sau pe plămân izolat au identificat mecanisme catecolamin-dependente, cât şi alte mecanisme independente care modulează transportul de fluide prin activarea pompelor de Na, K-ATPaze, sau prin creşterea uptake-ul apical datorită deschiderii unor *„canale pentru apă" (numite şi aquaporine, de 30 kDa). (MATTHAY M FOLKESSON H., - 1996)*. Din acest motiv, intervenţii care caută să modifice osmolaritatea fluidului bronşic periciliar pot avea consecinţe importante asupra homeostaziei locale şi funcţionalităţii pulmonului.

ANDERSON SD, SPRING J *(1997)* într-un studiu extrem de riguros, a comparat efectul inhalării aerosolilor umezi de NaCl 4,5 % cu cel al inhalării lor sub formă de pulbere uscată, în cantităţi variabile *(5, 10, 20 sau 40 mg/capsulă)*. Rezultatele au fost superpozabile şi reproductibile, concluzionând că pulberea uscată poate substitui NaCl sub forma de aerosoli umezi *(soluţie)* în testele de provocare sau evaluare a hiperreactivităţii bronşice. Penetrabilitatea ar fi determinată în primul rând de magnitudinea bronhoconstricţiei în momentul inhalării *(LAUBE B, SWIFT D - 1986)* şi apoi de tonicitatea aerosolului *(PHIPPS P, GONDA - 1994)* în sensul că soluţiile hipotone pătrund mai adânc.

Studii numeroase au acreditat ideea că aerosolii hipertoni *(4,5%)* de NaCl induc hiperreactivitate bronşică, motiv pentru care sunt folosiţi în clinică la testele de provocare alături de histamină, metacholină, după unii autori *(RIEDLER J, READE T – 1994)* având chiar o mai mare specificitate şi valoare predictivă decât primele. Aerosolii izotoni nu au însă efecte nocive.

Totuşi, concentraţiile de aerosoli non-izotone, fie ele hiper sau hipo, prin modificarea osmolarităţii fluidului periciliar bronşic pot precipita o criză bronhospastică *(BASIR R – 1995, SMITH C 1987)*; există dovezi că modificarea osmolarităţii fluidului din căile aeriene cauzează eliberarea unor mediatori din celulele inflamatorii bronşice.

Pe de altă parte, speleoterapia oferă un exemplu natural de impact benefic asupra majorităţii bolilor pulmonare cronice. Speleoterapia se referă la utilizarea mediilor subterane *(în special minele de sare)* în tratamentul bolilor pulmonare obstructive cronice. Puţin cunoscută în USA şi Anglia, procedeul a cunoscut o utilizare largă în EUROPA CENTRALĂ şi de EST. Totuşi şi în VEST, autori precum SADOUL P *(1981)* o menţionează ca având efecte benefice la peste 90% din astmaticii care au apelat şi la această alternativă terapeutică.

CHERNOVA O, MATIUSHINA S *(1996)* au arătat capacitatea speleoterapiei din minele de sare de a scădea contaminarea microbiană a căilor respiratorii superioare *(în special cu stafilococi)*, la copii cu alergie respiratorie. Capacitatea bactericidă ar fi explicată prin efectele imunomodulatorii complexe pe care le induce procedura: creşterea numărului şi a activării limfocitelor T, normalizarea numărului de limfocite B, creşterea nivelului IgA *(Simionka I, Chonka I – 1989)*. ABDULLAEV A şi GADZHIEV K *(1993)* demonstrează pe 216 copii cu astm atopic, eficienţa speleoterapiei în diminuarea sindromului obstructiv. Ulterior, GORBENKO P şi ADAMOVA I *(1996)* pe 18 pacienţi cu astm bronşic atestă efectul de scădere a hiperreactivităţii bronşice consecutiv expunerii la haloterapie. În aceeaşi perioadă, BORISENKO L şi

CHERVINSKAIA *(1995)*, precizează concentrația de ionilor de NaCl aerodispersați sub formă de pulbere uscată cu valoare terapeutică, ca fiind cuprisă între 1 – 5mg /m^3.

Plecând de la asemenea considerente, metoda propusă de noi a fost gândită ca o ***micro-speleoterapie artificială.***

Am realizat o aerosolizare continuă de pulbere uscată de NaCl, care dispersată într-un mediu ambiental larg, cum este incinta unei camere, am presupus că nu ar realiza niciodată în timp de 8-12 ore o concentrație hipertonă, ci din contra. Totuşi, necunoaşterea cantității de ioni livrată/min în mediu şi/sau concentrația/m^3 , reprezintă nişte limite ale studiului de față. În viitor, posibilitatea cuantificării acestora ar oferi certitudinea evitării realizării unor concentrații de aerosoli non-izotone.

Numai un singur pacient, un astmatic, a acuzat o înrăutățire a stării generale după introducerea aeroionizării cu Salin; nu ştim dacă este vorba de o pură impresie subiectivă sau de realizarea unei concentrații atmosferice a Na care creşte HRB, deoarece a refuzat efectuarea testului de bronhoprovocare cu metacolină..

Deşi funcția pulmonară nu apare modificată, ameliorarea unor simptome precum senzația de „gât umed” cu acuze de impurități/secreții stagnante pe faringe-trahee, creşterea permeabilității nazale *(nas desfundat)*, cu dispariția uneori a sforăitului, rărirea tusei, scăderea cantității de spută şi facilitarea evacuării ei, revenirea mirosului *(2/5)*, au asigurat bolnavilor nopți mai liniştite, cu simptomatologie matinală atenuată, cu fenomene de rinită mult mai rare şi mai puțin disconfortante, toate acestea reflectându-se în ameliorarea calității vieții.

CONCLUZII

Ca tratament adjuvant, aeroionizarea forțată a aerului, deşi nu îmbunătățeşte semnificativ funcția pulmonară, ameliorează **totuşi calitatea vieții bolnavilor şi diminuează rata internărilor anuale**. De remarcat şi facilitatea metodei: fără riscuri, ieftină şi adaptată la spațiul de locuit.

BIBLIOGRAFIE

ANDERSON SD., SPRING J., MOORE B. and colab., The effect of inhaling a dry powder of sodium chloride on the airways of asthmatic subjects, Eur. Respir. J. 1997 Nov; 10(11): 2465-73 Related articles, Books. ABDULAEV AA., GADZHIEV KM., EIUBOVA AA., The efficacy of speleotherapy in salt mines in children with bronchial asthma based on the data from immediate and late observations, Vopr. Kurortol. Fizioter. Lech. Fiy. Kult. 1993 Sept-oct: (5): 25-8; BARRY P, FOUROUX B, PEDERSEN S et al., Nebulizers in childhood., Eur Respir Rev., 2000; 10:76, 527-535. BASIR R., LEHRMAN SG., DE LORENZO LJ.AND COLAB., Lack of significant bronchial reactivity to inhaled normal saline in subjects with methacoline challenge test, J Asthma 1995; 32 (1): 63-7; BOE J, DENNIS J, O’DRISCOLL B., ERS nebulizers guidlines: clinical aspects., Eur Respir Rev 2000, 10:76, 495-496. BORISHENKO LV., CHERVINSKAIA AV., STEPANOVA NG., The use of halotheraphy for the rehabilitation of patients with acute bronchitis and a protracted and recurrent course, Vopr. Kurortol. Fizioter. Lech. Fiz. Kult. 1995 Jan-Feb.; (1) : 11-5; CHERNOVA OP., MATIUSHINA SB., VOLIANIK MN. and colab., The dynamics of the persistence characteristics of staphylococci under the action of the microclimate of a speleotherapy mine, Zh. Mikrobiol Immunobiol. 1996 May-Jun: (3): 78-80; GORBENKO PP., ADAMOVA IV., SINITSYNA TM., Bronchial hyperreactivity to inhalation of hypo- and hyperosmolar aerosols and its correction by halotherapy, Ter. Arkh. 1996; 68(8): 24-8. JUNIPER EF., O’BYRNE, GUYATT G

et al, Development and validation of a questionnaire to mesure asthma control., Eur Respir J 1999; 14: 902-907. JUNIPER EF., O'BYRNE, FERRIE P et al., Measuring asthma control: clinic questionnaire or daily diary ? Am J Respir Crit Care Med 2000; 163:1330-1334. KUGELMAN A, DURAND M, GARG M et al., Pulmonary effect of inhaled furosemide in ventilated infants with severe bronchopulmonary dysplasia., Pediatrics., 199799., 71-75. LAUBE BL., SWIFT DL., WAGNER HN. Jr. and colab., The effect of bronchial obstruction on central airway deposition of a saline aerosol in patients with asthma, Am. Rev. Respir. Dis. 1986 May, 133 (5): 740-3. MATHAY MA, FOLKESSON HG, VERKMAN AS., Salt and water transport across alveolar and distal airway epithelia in the adult lung, Am. J. Physiol. 1996 Apr. 270 (4 Pt 1): L487-503; PHIPPS PR., GONDA I., ANDERSON SD.and colab., Regional deposition of saline aerosols of different tonicities in normal and asthmatic subjects, Eur. Respir. J. 1994, Aug.; 7(8): 1474-82; RIEDLER J., READE T., ROBERTSON CF., Repeatability of response to hypertonic saline aerosol in children with mild to severe asthma, Pediatr. Pulmonol. 1994 nov, 18(5) : 330-6. SADOUL P., Maladies chroniques des bronches., edite par PIL., pg., 195-196., 1982. SIMIONKA IUM., CHONKA IAV, POP IL., Effect of the microclimate of salt mines on T- and B- lymphocyte function in bronchial asthma patients, Vrach Delo 1989 Mar.; (3): 57-9;

